

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 33/10

# [12] 发明专利申请公开说明书

A61M 1/16 A61M 1/28

A61P 13/12 A61K 33/14

[21] 申请号 00802654.8

[43] 公开日 2002 年 2 月 20 日

[11] 公开号 CN 1336825A

[22] 申请日 2000.7.27 [21] 申请号 00802654.8

[30] 优先权

[32] 1999.9.10 [33] US [31] 09/393,743

[86] 国际申请 PCT/US00/20486 2000.7.27

[87] 国际公布 WO01/17534 英 2001.3.15

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.10

[71] 申请人 巴克斯特国际公司

地址 美国伊利诺斯州

[72] 发明人 安尼克·杜塞谢尔 德克·费克特  
帕特里克·巴尔蒂 让-皮埃尔·哈特曼  
利奥·马尔蒂斯  
弗朗切斯科·佩卢索

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限公司

代理人 王维玉 丁业平

权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图页数 2 页

[54] 发明名称 用于腹膜透析或在连续肾替代疗法中置换的两部分形式的碳酸氢盐基溶液

[57] 摘要

本发明提供用于稳定碳酸氢盐基溶液的装置和方法,该溶液用于腹膜透析或血液滤过。以至少两部分形式—即—碱性碳酸氢盐浓缩物和—酸性浓缩物制备并存储本发明碳酸氢盐基溶液。调节碱性碳酸氢盐浓缩物的 pH 值约为 8.6—10.0。调节酸性浓缩物使之具有约 1.0—3.0 的稳定酸性 pH 值。虽然混合后的碳酸氢盐溶液 pH 值会有些变化,但是发明人发现,通过对浓缩物参数的适当选择,混合溶液的 pH 值可保持在一个生理学可接受的范围内。

ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 分成两部分的含碳酸氢盐的溶液，该溶液包括：

5 存储于第一容器中的第一部分，该部分包括一种 pH 值约为 8.6-10.0 的碱性碳酸氢盐浓缩物；

存储于第二容器中的第二部分，该部分包括一种 pH 值约为 1.0-3.0 的酸性浓缩物，当第一和第二部分混合时，酸性浓缩物的 pH 值可确保混合溶液的 pH 值为 6.5-7.6。

10 2. 如权利要求 1 的溶液，其中第一容器和第二容器分别是一个多室容器的第一和第二室。

3. 如权利要求 1 的溶液，其中混合溶液包括：

15 碳酸氢盐 5-45 mM；和  
钙 0.2-2.0 mM。

4. 如权利要求 1 的溶液，其中混合溶液包括：

20 碳酸氢盐 5-45 mM；  
钙 0.2-2.0 mM；  
钠 100-150 mM；  
镁 0-1.5 mM；  
钾 0-4.5 mM；  
氯 70-120 mM；  
乳酸盐 0-60 mM；和  
25 醋酸盐 0-60 mM。

5. 如权利要求 1 的溶液，还包括渗透剂，选自：葡萄糖、葡糖聚合物、改性的淀粉、氨基酸、肽和甘油。

30 6. 如权利要求 1 的溶液，其中第一和第二容器由透气性材料制

成。

7. 一种用于存储碳酸氢盐溶液的多室容器，该容器包括：  
用于存储 pH 值约为 8.6-10.0 的碱性碳酸氢盐浓缩物的第一室；  
用于存储 pH 值约为 1.0-3.0 的酸性浓缩物的第二室。

8. 如权利要求 7 的多室容器，其中当碱性碳酸氢盐浓缩物与酸性浓缩物混合时，酸性浓缩物的 pH 值可确保混合溶液的 pH 值约为 6.5-7.6。

9. 如权利要求 7 的多室容器，其中每个室均由透气性材料制成。

10. 如权利要求 7 的多室容器，其中碱性碳酸氢盐溶液含有：氯化钠、乳酸钠和碳酸氢钠。

11. 如权利要求 7 的多室容器，其中酸性浓缩物含有：葡萄糖、氯化钙、氯化镁和一种酸。

12. 一种稳定碳酸氢盐溶液的方法，包括以下步骤：  
将碱性碳酸氢盐浓缩物放置于第一容器中，  
调节该碱性碳酸氢盐浓缩物的 pH 值约为 8.6-10.0；  
将酸性浓缩物放置于第二容器中，和  
调节该酸性浓缩物的 pH 值约为 1.0-3.0。

13. 如权利要求 12 的方法，其中调节酸性浓缩物 pH 值的步骤，进一步限定为，调节酸性浓缩物的 pH 值，当碱性碳酸氢盐浓缩物与酸性浓缩物混合时，此酸性浓缩物的 pH 值确保混合溶液的 pH 值约为 6.5-7.6。

14. 如权利要求 12 的方法，其中第一和第二容器分别是一个多

室容器的第一和第二室。

15. 如权利要求 12 的方法，其中第一和第二容器由透气性材料制成。

5

16. 如权利要求 12 的方法，其中还包括对第一和第二容器的蒸汽灭菌步骤。

10 17. 如权利要求 12 的方法，其中碱性碳酸氢盐溶液含有：氯化钠、乳酸钠和碳酸氢钠。

18. 如权利要求 12 的方法，其中酸性浓缩物含有：葡萄糖、氯化钙、氯化镁和一种酸。

15 19. 如权利要求 12 的方法，其中调节碳酸氢盐浓缩物 pH 值的步骤还包括向该碳酸氢盐浓缩物中加入一种生理学可接受的碱，以使碳酸氢盐浓缩物 pH 值从 8.0-8.4 增加到约 8.6-10。

20 20. 如权利要求 12 的方法，其中调节酸性浓缩物 pH 值的步骤还包括向该酸性浓缩物中加入一种生理学可接受的酸，以使该酸性浓缩物 pH 值从约 4.0-7.0 降低到约 1.0-3.0。

## 说明书

用于腹膜透析或在连续肾替代疗法中  
置换的两部分形式的碳酸氢盐基溶液

5

发明背景

本发明涉及腹膜透析或肾替代疗法，例如血液滤过和血液透析滤过。具体地说，本发明涉及用于腹膜透析和血液滤过的碳酸氢盐基溶液的制备和储存。

10

为了克服传统血液透析的缺陷，已开发出其他技术如腹膜透析和血液滤过。腹膜透析利用患者自身的腹膜为半透膜。腹膜作为体腔的膜内层，由于富集大量的血管和毛细血管，可以用作天然半透膜。

15

腹膜透析时，用导管将无菌透析液引入腹膜腔。经过足够长的时间就可实现在透析液和血液之间的溶质交换。通过在血液到透析液间形成适宜的渗透梯度来实现液体的流动，从而使水分从血液中流出。这样就使血液恢复了适当的酸碱、电解质和流体平衡。通过导管很容易将透析溶液自体腔引流排出。

20

25

血液滤过是一种依靠对流来清洗血液的技术。通路可以是静脉-静脉，也可是动脉-静脉。当血液流经血液滤过器时，血液区室与超滤液区室之间的跨膜压力梯度使血浆水分经高度渗透性膜而滤过。当水分透过膜时，大小分子会对流透过膜，这样血液就得到了清洗。过量的血浆水分会被滤过除去。因此，为了保持身体水分的平衡，必须静脉输注平衡的电解质溶液（替代或置换液）来连续地置换流体。该置换液可输注到通向血液滤过器（预透析）的动脉血管道或离开血液滤过器的静脉血管道中。

30

对于肾脏替代疗法如血液透析、血液滤过和腹膜透析来说，除

了去除代谢产物以外，一个最重要的问题是矫正代谢性酸中毒。因此，这些方法中所用的透析液要含有缓冲剂。

透析液中常用的三种缓冲剂是碳酸氢盐、乳酸盐和醋酸盐。虽然最初是用碳酸氢盐作为透析液的主要缓冲剂，但随着时间的过去，已用乳酸盐和醋酸盐来替代碳酸氢盐。这是因为由碳酸氢盐缓冲的透析液很难制备和存储，而由乳酸盐和醋酸盐缓冲的透析液相比之下则比较稳定，参见 USP 5211643。

然而，由于碳酸氢盐离子可提供优于乳酸盐或醋酸盐离子的优点，碳酸氢盐又被用作透析液的首要缓冲剂。试验表明患者对碳酸氢盐透析液有较好的耐受力。对于多器官衰竭的病人，优选碳酸氢盐，因为它没有代谢干扰。另外，某些治疗也需要含有碳酸氢盐、钙和镁的无菌透析液。

例如，一个伴有低血压症和乳酸盐中毒的尿毒症患者需要透析。对于这样的病人来说，常规透析液中的乳酸盐或醋酸盐由于组织缺氧而不能代谢为碳酸氢盐，而且由于在透析时碳酸氢盐被滤除掉而使酸中毒进一步加重。给这样的患者使用含有碳酸氢盐的透析液，会向其血液中添加碳酸氢盐同时又除掉乳酸盐。基于这些原因，一些研究者推荐含碳酸氢盐的透析液用于严重乳酸盐中毒的附加治疗。参见 T.S.Ing. 等., 由碳酸氢盐缓冲的腹膜透析 (Bicarbonate-buffered peritoneal dialysis), The International Journal of Artificial Organs, 第 8 卷, 第 3 期, 第 121-124 页(1985)。

由碳酸氢盐缓冲的溶液的另一个潜在应用，是用于输注常规由醋酸盐或乳酸盐缓冲的透析液时有腹部疼痛或不舒适感觉的患者。腹部疼痛可能与由醋酸盐或乳酸盐缓冲的透析液的非生理性高酸性有关。令人信服的是，具有更符合生理条件 pH 值的由碳酸氢盐缓冲的透析液可减少上述症状的发生。

医用碳酸盐溶液用于注射或透析治疗是已知的。然而，由于它的制备和存储比较困难，许多文献均试图解决其稳定性问题。在制备和存储医用碳酸盐溶液中，要面临三个主要问题。

5

首先，在溶液中，碳酸氢盐处于与  $\text{CO}_2$  气体平衡的状态，而  $\text{CO}_2$  气体又易于从溶液中逸出。这样就会产生一个潜在的刺激物-碳酸盐，而且溶液的 pH 值也会由此升高。为了避免这种现象的发生，可将碳酸氢盐以粉末形式存储直到临用前，具体参见 USP 4489535 和 Jonsson 等在 EP 专利申请 0278100 所描述的由机械控制的透析。

10

另外，可采用一种不能通透的阻气层来保护溶液。或者，对于血液透析来说，可以对溶液中  $\text{CO}_2$  的含量加以控制，参见 Murphy 等人造肾的应用 (Use of An Artificial Kidney), J Lab. Clin. Med., 第 40 卷，第 436-444 页(1952)。USP 4584176 和 EP 0209607 描述了对碳酸氢盐基溶液中  $\text{CO}_2$  含量的控制。而且，建议加入缓冲剂如双甘氨酸来进一步稳定碳酸氢盐溶液，参见 USP 4959175。

15

另一方法是在一个容器中生成  $\text{CO}_2$  来稳定碳酸氢盐溶液，参见 USP 5383324。在此专利中，采用一种装置以在容器中生成并恒定  $\text{CO}_2$  的压力。该装置可安置在装有碳酸氢盐溶液的容器中或在围绕在充满了碳酸氢盐溶液的容器周围的外包装袋中。该装置可在蒸汽灭菌期间或前、后使用。

20

其次，用于注射和透析的碳酸氢盐溶液一般含有钙和/或镁离子。在碳酸氢盐存在下，在 pH 值升高时，这些离子形式的碳酸钙和碳酸镁会分别从溶液中沉淀出来。为了缓解这一问题，通常可将碳酸氢盐溶液由浓缩物制成，浓缩物可以是从小有浓缩、二倍或更少至浓缩多倍的浓缩溶液。碳酸氢盐以及钙和/或镁分别包含在不同的浓缩物中。接着，混合这些浓缩物以制备即可使用的溶液。此外，浓缩物可以是

25

30

先混合后稀释，或者先稀释后混合。

为了避免碳酸盐沉淀，有人建议在生产时应将碳酸氢盐浓缩物酸化处理。参见 USP 5211643。该专利建议：通过加入生理可耐受的酸，将碳酸氢盐浓缩物的 pH 值调整到低于 7.6。

另外，也有另一些人建议对碳酸氢盐浓缩物的 pH 值不作调整，参见 USP 4489535。不作调整时，碳酸氢盐浓缩物的 pH 值为 8.0-8.4。参见 The Merck Index, 第 12 版, Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, 第 1472 页(1996); Boen ST, 对支配其效力的因子的临床研究 (A clinical study of factors governing its effectiveness), Peritoneal Dialysis, 第 76 页, Van Gorcum & Comp, Assen, 荷兰(1959); Odel HM. 等人, 腹腔灌洗作为肾外分泌的有效方法——临床评价 (Peritoneal lavage as an effective means of extrarenal excretion), A clinical appraisal, American Journal of Medicine, 9, 63-77(1950)。然后，将未作调整的碳酸氢盐浓缩物与酸或酸化的浓缩物混合，如果需要稀释，可在稀释前或稀释后混合。可用有机酸（醋酸、乳酸）、无机酸（盐酸）或二氧化碳进行酸化。参见 Ing. 等, 由碳酸氢盐缓冲的腹膜透析 (Bicarbonate-buffered peritoneal dialysis), 第 8 卷, 第 3 期, 121-124 页(1985)。

这两种方法存在的问题是，碳酸氢盐基溶液需要一个阻气层用作基本容器或外层覆盖。当阻气层意外受损时，碳酸氢盐浓缩物会失去二氧化碳并且 pH 值升高。酸性浓缩物与碳酸氢盐浓缩物混合后，碳酸氢盐浓缩物的 pH 值将与酸性浓缩物不一致。混合溶液将不处在生理范围内，而且混合后会立即形成碳酸钙沉淀。

为避免阻气层受损，可用厚容器来替代易折容器。然而，它们在引流时不会皱缩，因此必须开一个孔用于腹膜透析或血液滤过，这本身就带来了感染的风险。



授予 Zander 的 USP 5296242 描述了一稳定水溶液以两个分开保存的单一溶液的形式应用，两个单一溶液中一个含有可代谢的有机酸，另一个含有碱性碳酸氢盐和碱性碳酸盐。该专利涉及用有机酸调节葡萄糖区室的 pH 值；葡萄糖区室的 pH 值被调整到 4.0-6.0。发明人相信，对于葡萄糖组分而言，不能获得具有这么高 pH 的生理溶液，因此有机酸的使用就产生了问题。例如，肝衰竭的病人其体内很难代谢有机酸，因此优选含有缓冲剂如使用碳酸氢盐为缓冲剂。在腹膜透析时，有机酸和葡萄糖同处一个容器中将增加葡萄糖代谢产物的生成，这将对腹膜有损害。

第三点，用于注射和某些类型的透析的碳酸氢盐溶液需要无菌。可采用无菌过滤、蒸汽灭菌、辐射或其他适宜的灭菌方法。采用蒸汽灭菌时，许多物质不能与碳酸氢盐一起高压灭菌。因此，溶液灭菌必须分成至少两个部分进行：一部分含有碳酸氢盐；另一部分含有不相容的物质如葡萄糖。实际操作中，可使用两个容器或多区室容器。参见 USP 4396383 和 4465488。

鉴于碳酸氢盐基溶液所存在的问题，用于腹膜透析的碳酸氢盐溶液一般可在使用前于医院制备或存储于可蒸汽灭菌的阻气性材料制成的两室容器中。当然，在医院中制备碳酸氢盐溶液很耗时，且产生无菌的问题。另一方面，可蒸汽灭菌的阻气性材料比较昂贵，并且可能因生产和/或运输过程中的损坏而意外地失去屏障作用。

因此，仍然需要改进碳酸氢盐基溶液的制备和储存。

### 发明概述

本发明提供用于稳定碳酸氢盐基腹膜透析溶液的装置和方法。具体地说，本发明涉及配制腹膜透析和血液透析用的碳酸氢盐基溶液的新方法。以至少两部分形式制备并存储本发明的溶液，这两部分即碱性碳酸氢盐浓缩物和酸性浓缩物。本发明旨在通过对浓缩物化学参数

5

和 pH 水平的调节，使两个浓缩物混合后可提供一种 pH 值在生理学可接受的范围内的溶液。本发明令人惊奇地避免了向碳酸氢盐溶液中添加二氧化碳，而且也避免了使用原来用于保持碳酸氢盐基溶液稳定性的昂贵的阻气性材料。同时，它也不需要使用有机酸和其他不希望有的物质。

10

本发明提供一种两部分形式的含碳酸氢盐的溶液。第一部分溶液存储于第一容器中。所述第一部分包括 pH 值调整到约为 8.6-10.0 的碱性碳酸氢盐浓缩物。第二部分溶液存储于第二容器中。所述第二部分包括一种酸性浓缩物，当第一部分和第二部分混合时，酸性浓缩物的 pH 值可确保混合溶液的 pH 值为约 6.5-7.6。优选酸性浓缩物 pH 值为约 1.0-3.0。在一个优选实施方案中，第一和第二容器分别为一个多室容器的两个室。

15

制备时，将碱性碳酸氢盐的 pH 值经化学调节为更高的碱性。开始制备时，碳酸氢盐浓缩物的 pH 值为 8.0-8.4。化学升高碳酸氢盐组分的 pH 值确实与直觉相矛盾，这是因为所希望的混合溶液的 pH 值为 6.5-7.6（接近于血液的 pH 值），该值低于新鲜配制的碳酸氢盐溶液的 pH 值。而且，在更极端的 pH 值时，容器的相互作用会增加。然而，发明人发现，调节碳酸氢盐组分至上述碱性 pH 值，同时使用低 pH 值的葡萄糖组分，会得到不需要阻气层的稳定产品。

20

25

在一个实施方案中，碳酸氢盐基浓缩物的 pH 值化学调节到约 8.6，并可在存储过程中进一步调节。由于二氧化碳的逸出导致浓缩物本身不稳定，这种不稳定值随时间和储存有效地使 pH 值升高，直到达到约 9-10 的稳定状态。当溶液存储于透气的容器中时，其 pH 值会在存储过程中自然升高。然而，起始的调节可确保在混合后获得生理学可接受的 pH 值（6.5-7.6）。

30

或者，也可向 pH 值约为 8.0-8.4 的含碳酸氢钠的水溶液中加入生

理学可接受的碱，使碱性碳酸氢盐浓缩物的 pH 值升高到约 9.0-10.0。

发明人发现：被制备成或自然地具有 pH 值约 9.0-10.0 的碳酸氢盐浓缩物，其 pH 值是稳定的，并且与周围空气处于平衡状态。发明人发现：尽管混合后的碳酸氢盐溶液 pH 值会有所变化，但是采用初始 pH 值约为 8.6 的碳酸氢盐浓缩物时，通过对浓缩物的参数特别是葡萄糖的 pH 值加以适当地选择，可确保混合溶液的 pH 值在一个生理学可接受的范围(6.5-7.6)。这样，本发明就又集中在对浓缩物化学参数和 pH 水平的调节上。

在一个优选实施方案中，本发明提供一种用来储存用于腹膜透析或血液滤过的碳酸氢盐基溶液的多室容器。容器包括存储碱性碳酸氢盐浓缩物的第一室。调节该碱性碳酸氢盐浓缩物的 pH 值为约 8.6-10.0。多室容器的第二室存储一种酸性浓缩物。该酸性浓缩物的 pH 值为约 1.0-3.0，当碱性碳酸氢盐浓缩物和酸性浓缩物混合时，酸性浓缩物的 pH 值可确保混合溶液的 pH 值为约 6.5-7.6。在优选实施方案中，酸性浓缩物的 pH 值为约 1.3-2.5。

本发明还提供稳定碳酸氢盐溶液的方法。该方法包括将碱性碳酸氢盐浓缩物和酸性浓缩物分别存储于第一容器和第二容器中的步骤。调节碱性碳酸氢盐浓缩物的 pH 值为约 8.6-10.0。并且调节酸性浓缩物的 pH 值，当碱性碳酸氢盐浓缩物与酸性浓缩物混合时，酸性浓缩物的 pH 值可确保混合溶液的 pH 值为约 6.5-7.6。优选酸性浓缩物的 pH 值约为 1.0-3.0。

本发明的一个优点在于可提供配制碳酸氢盐基腹膜透析液的新装置和新方法。

本发明另一个优点在于可避免使用用于保持碳酸氢盐基溶液稳定性的昂贵的阻气性材料。这种可蒸汽灭菌的阻气性材料很昂贵，很少

能确保不受损坏，且在本发明中不需要。因此，本发明解决了在制备和储存过程中需要保持阻气性材料物理完整性的问题。因此，本发明确保可以低廉的费用在工厂生产无菌的碳酸氢盐基腹膜透析液，并将该化学稳定的产品运送到医院或病人家中。

5

本发明另一个优点在于可保证所述碳酸氢盐溶液能长时间地储存，同时阻气层是多余的。分成两部分的溶液至少可稳定 6 个月。

10

此外，本发明的优点在于不用昂贵阻气性材料即可获得生理学可接受 pH 值范围的即可使用的含碳酸氢盐基溶液。

本发明的其他特点和优点将在下面对优选实施方案及附图的详细描述中得以体现。

15

#### 附图简述

图 1 表示用以储存本发明的分成两部分的碳酸氢盐溶液的多室包。

图 2 为试验 1 中测定的碳酸氢盐溶液 pH 值变化曲线。

20

图 3 和 4 为试验 5 中测定的碳酸氢盐浓缩物、酸性浓缩物和混合溶液各自的 pH 值变化曲线。

#### 发明详述

#### 优选实施方案

25

本发明提供用于稳定碳酸氢盐基溶液的装置和方法。以至少两部分形式配制并存储该溶液，这两部分即碱性碳酸氢盐浓缩物和酸性浓缩物。两部分分别储存于两个分开的容器中。调整碱性碳酸氢盐浓缩物的 pH 值约为 8.6-10.0。配制具有稳定的酸性 pH 值的酸性浓缩物，以确保两个浓缩物混合后可提供一种 pH 值在较窄的生理学可接受范围内的混合溶液。酸性浓缩物的 pH 值约为 1.0-3.0。通过在临使用前混合浓缩物而获得混合溶液。

30

5 分开配制并存储本发明分成两部分的含碳酸氢盐的溶液，然后在使用前混合。许多容器可用于存储含碳酸氢盐的溶液的两个部分，例如通过适宜的流体窄槽方式连接的分隔容器（即烧瓶或包类）。优选采用多室容器存储两部分溶液。

10 图 1 表示一个适于储存碳酸氢盐基溶液的多室容器。多室 10 包括第一室 12 和第二室 14。容器内部被热封层 16 分隔为两室。多室容器 10 第一室 12 和第二室 14 之间还有一个易折断的连接器 18。打断易折的连接器 18，以混合室 12 和第二室 14 中的溶液。产品由此从第一室 12 转移到第二室 14。多室 10 存储至少两种不相容的溶液，这些溶液在混合后将形成即可使用的透析液。多室容器 10 的实例参见 USP 5431496，其公开内容在此引入作为参考。容器 10 可用透气性材料如聚丙烯制成。两个容器用密封皮隔开，病人在使用前将之撕开即可。

15 尽管在此公开的多室容器设计为可用于任何需要碳酸氢盐的医疗过程，但是图 1 所示实施方案是用于腹膜透析和血液滤过。为实现这一目的，在一个实施方案中，第一室 12 含有葡萄糖浓缩物，而第二室 14 含有碳酸氢盐浓缩物。在一个优选实施方案中，第一室 12 还包括氯化钙、氯化镁和用于调节酸性浓缩物 pH 值的生理可耐受的酸。第二室 14 还可包括氯化钠和乳酸。在一个实施方案中，碳酸氢盐浓缩物也包括用于将碳酸氢盐浓缩物的 pH 值调节到所需范围的生理可耐受的碱。

25 向上调节碳酸氢盐基浓缩物的 pH 值约为 8.6-10.0。这可用两种方法调节。可将碳酸氢盐基浓缩物的 pH 值化学调节为 8.6，并且在整个储存过程中可进一步调节。储存中由于二氧化碳的逸出导致浓缩物本身不稳定，这种不稳定性使 pH 值随时间而升高，直至达到约 9-10 的稳定状态。当溶液存储于透气容器中时，其 pH 值会在储存过程中自然地升高。然而，最初的调节可确保在混合后获得生理学可接受的

30

pH 值 (6.5-7.6)。另外, 也可向含碳酸氢钠的水溶液中加入生理学可接受的碱, 使碱性碳酸氢盐浓缩物的 pH 值升高到约 9.0-10.0。

5 不需要使用阻气性材料或添加二氧化碳, 碳酸氢盐浓缩物即可长时间地储存。发明人发现, 该浓缩物至少可稳定 6 个月。

按照本发明, 碳酸氢盐含有碳酸氢盐、氯化钠和乳酸钠。在一个实施方案中, 碳酸氢盐浓缩物还包括用于将碳酸氢盐浓缩物的 pH 值调节到所需的碱性范围的生理可耐受的碱。用于病人治疗的任何生理  
10 可耐受的强碱均可用来调节碳酸氢盐浓缩物的 pH 值。可使用的适宜的碱包括例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙和氢氧化镁。

为获得具有生理 pH 值的碳酸氢盐混合溶液, 所用的葡萄糖应具有稳定的酸性 pH 值。对酸性浓缩物加以选择, 以在两种浓缩物混合  
15 后, 混合溶液的 pH 值在生理可接受的范围内。优选地, 25℃时混合溶液的 pH 值约为 6.5-7.6。发明人测定出, pH 值约为 1.0-3.0 的酸性浓缩物与碳酸氢盐浓缩物混合, 可获得具有生理 pH 值的混合溶液。在一个优选实施方案中, 酸性浓缩物的 pH 值约为 1.3-2.5。

20 酸性浓缩物优选含有葡萄糖、氯化钙、氯化镁和用于调节酸性浓缩物 pH 值的生理可耐受的酸。许多无机强酸可用来将酸性浓缩物调节到适宜的 pH 值。可用的适宜的酸包括例如盐酸、硫酸、硝酸、溴化氢和碘化氢。

25 将碳酸氢盐浓缩物和葡萄糖浓缩物混合, 形成腹膜透析或血液透析用的即可使用的溶液。优选两个浓缩物以 1:50-50:1 的体积比混合; 更优选比例为 1:1 - 1:3。在一个实施方案中, 透析液含有以下确定量的组分: 碳酸氢盐(5-45 mM); 钙(0.2-2.0 mM); 钠 (100-150 mM); 镁(0-1.5 mM); 钾(0-4.5 mM); 氯 ( 70-120 mM ); 乳酸(0-60 mM); 和醋酸  
30 (0-60 mM)。该透析液的 pH 值为生理可接受的, 约 6.5-7.6。

按照本发明，任意渗透剂均可用于溶液中。腹膜透析液含有 0.1-20 wt% 的渗透剂。优选地，适宜的渗透剂包括葡萄糖、葡萄糖聚合物、改性的淀粉、氨基酸、肽和甘油。

发明人确定，通过对浓缩物参数的适当选择，可以使两部分形式的碳酸氢盐基溶液储存很长时间，并且可存储于透气容器中。因此，本发明就在于对浓缩物化学参数和 pH 水平的调节。这种调节确保两种浓缩物混合后可获得一个 pH 值在生理可接受范围内的溶液。通过但不限于实施例，将进行实验测试以证明本发明的效用。

#### 试验 1：碱性浓缩物的 pH 值

该试验评估了存储于透气容器过程中的碳酸氢盐浓缩物的 pH 值变化状况。如果碳酸氢盐基溶液未用阻气性材料保护，储存中其 pH 值会升高。通过这个试验，发明人确定，其 pH 值增加时，能达到一个最高的 pH 水平。

图 2 显示储存于透气容器中的 50mM 碳酸氢盐浓缩物 pH 水平随时间的变化。期间所能达到的最高 pH 值约为 9-10。同样地，如果 pH 值为 11 的 50mM 碳酸氢盐浓缩物储存于透气容器中，其 pH 值会随时间降低到同样的水平。

#### 试验 2：具有生理 pH 值的混合溶液

基于试验 1 碳酸氢盐浓缩物的初始和最终 pH 值范围，发明人认为，可以配备稳定的酸性浓缩物，这些酸性浓缩物在与碳酸氢盐浓缩物混合时将产生具有生理 pH 水平的混合溶液。该试验证实：pH 值约为 8.6-10.0 的碳酸氢盐浓缩物与 pH 值约为 1.3-2.5 的葡萄糖混合，可获得具有 6.5-7.6 生理 pH 水平的混合溶液。

测试的碳酸氢盐和葡萄糖浓缩物以及混合溶液的组成详见表 1。

表 1 溶液组成

葡萄糖浓缩物		
葡萄糖·H <sub>2</sub> O	84.94	g/l
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.369	g/l
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0.102	g/l
HCl(调节用)	21.2	mEq/l
碳酸氢盐浓缩物		
NaCl	9.51	g/l
乳酸钠	3.36	g/l
NaHCO <sub>3</sub>	4.68	g/l
NaOH(调节用)	15.6	mEq/l
混合溶液		
葡萄糖·H <sub>2</sub> O	42.5	g/l
钙	1.25	mM
镁	0.25	mM
氯	95	mM
钠	132	mM
乳酸盐	15	mM
碳酸氢盐	25	mM

分开储存浓缩物，以 1:1(v/v)比例混合浓缩物得到最终测试溶液。

5 表 2 列出了本试验中测试的碳酸氢盐和葡萄糖浓缩物及最终溶液的 pH 值水平。

表 2 最终碳酸氢盐/葡萄糖溶液的 pH 值

碳酸氢盐浓缩物的 pH 值	8.6	8.6	8.8	8.9	9.1	9.3	9.5	10.0	10.0
葡萄糖浓缩物的 pH 值	1.7	2.5	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.3	1.5
最终混合液的 pH 值	6.5	7.6	6.6	6.7	6.8	7.1	7.4	6.5	7.6



试验 3: 医用溶液

该试验证实: pH 值约为 9.5 的碳酸氢盐浓缩物与 pH 值约为 1.7 的葡萄糖浓缩物混合, 不仅可获得具有约 7.3 生理 pH 水平的混合溶液, 而且此溶液适于医用且无颗粒物质或碳酸钙沉淀。

5

下表 3 和 4 列出了葡萄糖浓缩物和碳酸氢盐浓缩物的标示组成。

表 3 无菌葡萄糖浓缩物

组成	
葡萄糖·H <sub>2</sub> O	85.00 g/l
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.368 g/l
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0.102 g/l
PH(在环境条件下)	1.7*

\*: 用 HCl 调节溶液 pH 值

10

表 4 无菌碳酸氢盐浓缩物

组成	
氯化钠	10.76 g/l
L-乳酸钠	3.36 g/l
碳酸氢钠	4.20 g/l
PH(在环境条件下)	PH=9.5*

\*: 用 NaOH 调节溶液 pH 值

两浓缩物以 1:1(v/v)比例混合并分析。混合溶液在 4000G 离心 5 分钟除去沉淀物质, 然后再次进行分析。结果见表 5。

15

表 5 结果

	葡萄糖 浓缩物	碳酸氢盐 浓缩物	混合溶液 (刚混合完)	混合溶液 (离心后)
PH(在环境温度下)	1.7	9.5	7.3	7.6
氯化钙·2H <sub>2</sub> O(g/L)	0.361	0	0.182	0.184
大于 10 $\mu$ 的颗粒/mL)*	3	6	19	0
大于 25 $\mu$ 的颗粒/mL)*	0	2	0	0

\*: 药典规定: 大于 10 $\mu$  的颗粒不超过 25 个/mL, 大于 25 $\mu$  的颗粒不超过 3 个/mL。

- 5           表 5 证实, 混合溶液经离心后其氯化钙含量不变, 这表明混合后未生成钙沉淀物。

#### 试验 4

- 10           本试验旨在进一步评估调至不同 pH 水平的碳酸氢盐和葡萄糖溶液在以 1:1 比例混合时是否会生成碳酸钙沉淀。分析手段包括肉眼观察、pH 值测定、仪器颗粒计数、按 USP23<788>对颗粒物进行显微分析、用电感耦合等离子体原子发射光谱法(“ICP-AES”)测定钙, 用扫描电子显微镜检术和能量分散式 X 射线能谱 (“SEM/EDXS”) 检测离析出的颗粒物。

15

#### 测试溶液

制备以下测试溶液:

- 20           溶液 A (pH 9.5 的碳酸氢盐浓缩物) —— 9.5g/l 氯化钠、3.36g/l 乳酸钠 (或 5.6g/l 纯度为 60%的乳酸钠)、4.68g/l 碳酸氢钠, 用 1N 的 NaOH 调节 pH 为 9.5。

溶液 B (pH 1.6-1.7 的葡萄糖浓缩物) —— 84.9g/l 含水葡萄糖 (或 77.2g/l 无水葡萄糖)、0.368g/l 氯化钙二水合物、0.102g/l 氯化镁六水合物, 用 HCl 调节 pH 为 1.65。

溶液 C (pH 5.5-6.0 的葡萄糖浓缩物) —— 84.9g/l 含水葡萄糖  
(或 77.2g/l 无水葡萄糖)、0.368g/l 氯化钙二水合物、0.102g/l 氯化镁  
六水合物。

5

溶液 D (pH 11.0 的碳酸盐浓缩物) —— 9.5g/l 氯化钠、3.36g/l  
乳酸钠 (或 5.6g/l 纯度为 60% 的乳酸钠)、5.83g/l 碳酸钠。

对于每一测试液来说, 混合试剂在容量瓶中用纳米纯的水  
(Nanopure water) 加至体积为 2 升。然后测定其最终 pH 值, 结果列  
于下文中。在混合或分析前, 使所得溶液通过 0.40 微米的限速  
(retention rated) 滤器。

### 测试样品

通过将 100mL 测试溶液合并于玻璃容器中制得测试样品。首先  
将葡萄糖溶液加到玻璃容器中, 然后加入碳酸氢盐溶液。溶液倒置 20  
次以确保混合完全。测试混合物置于环境条件下, 所有测试均要在混  
合的当天进行。表 6 列出了几种测试样品。

20

表 6

测试样品	碳酸氢盐或碳酸盐	葡萄糖浓缩物
AB	pH9.5(A)	pH~1.65(B)
AC	pH9.5(A)	pH5.5-6.0(C)
CD	pH11.0(D)	PH5.5-6.0(C)

### 对测试溶液和测试样品的分析

对每一测试溶液和测试样品进行了多种试验。具体地说, 对每一  
测试溶液和测试样品都进行了肉眼观察、pH 值测定、仪器颗粒计数、  
对颗粒物进行 USP 显微分析、用 ICP-AES 测定钙、用 SEM/EDXS 检  
测离析出的颗粒物。在通过 0.45 微米聚碳酸酯滤器过滤之前和之后,

25

对测试样品进行评估。分析结果见表 7 所示。

表 7

样品 标识	pH	结晶 沉淀 肉眼 观察	USP 显微分析 (颗粒/mL)		仪器颗粒 计数		钙浓度 (g/l)	用 SEM/ EDXS 测 定碳酸钙 的存在
			≥10μm	≥25μm	≥10μm	≥25μm		
美国药典限定		无	12	2	25	3		
测试溶液 A	9.5	无	0.4	0.0	0.7	0.1	0.001	负
测试溶液 B	1.6	无	0.0	0.0	0.2	0.0	0.356	负
测试溶液 C	5.7	无	0.3	0.0	0.3	0.0	0.351	负
测试溶液 D	11.0	无	0.3	0.0	0.3	0.1	0.001	负
AB 混合过滤前	7.1	无	0.1	0.0	6.5	0.5	0.167	负
AB 混合过滤后	7.5	无	0.0	0.0	4.4	0.4	0.177	负
AC 混合过滤前	9.5	白色 小颗粒	TNTC <sup>1</sup>	TNTC <sup>1</sup>	800.3	27.0	0.132	正
AC 混合过滤后	9.5	无	TNTC	TNTC	1230.7	0.0	0.094	正
CD 混合过滤前	10.6	白色 小颗粒	TNTC	TNTC	209.2	5.1	0.119	正
CD 混合过滤后	10.5	白色 小颗粒	2.1	0.4	833.8	7.5	0.087	正

<sup>1</sup>TNTC: 太多无法计数

5

测试结果表明, 按本发明制备的测试样品 (AB 混合) 不会形成碳酸钙沉淀。肉眼观察结果表明没有可检测到的结晶沉淀。显微评估和仪器颗粒计数均显示颗粒数远低于药典规定。ICP-AES 分析结果表明, 过滤前或过滤后, 混合溶液中钙浓度约为葡萄糖浓缩物浓度的一半。假使按 1:1 混合, 则这就表明没有产生钙沉淀。另外, 用 SEM/EDXS 检测样品通过的聚碳酸酯滤器, 也未发现碳酸钙。因此, 上述分析表

10

明,在本发明用 pH 约 9.5 的碳酸氢盐浓缩物与含钙和镁的 pH 约 1.65 的葡萄糖浓缩物混合制得的测试样品中未检测到碳酸钙沉淀。

- 5 与之相反的是,对比测试样品 AC 和 DC 中却有碳酸钙生成。在这些测试样品中, pH 调节为 9.5 的碳酸氢盐溶液(测试样品 AC)或 pH 为 11.0 的碳酸盐溶液(测试样品 DC)与 pH 为 5.5-6.0 的葡萄糖浓缩物混合。这两个测试样品的所有颗粒计数结果均高于可接受的范围,确定有碳酸钙生成。

10 试验 5: 长期储存

该试验证实:当按本发明制得的碳酸氢盐与葡萄糖浓缩物储存 6 个月时,所得混合溶液的 pH 值在整个研究过程中均保持在 6.5-7.6 生理范围内。

- 15 实施例 1. 制备 pH 值为 8.6 的碳酸氢盐基浓缩物。可在储存过程中对 pH 值作进一步调节。然而,初始调节确保在混合后 pH 值在生理范围内(6.5-7.6)。

- 20 容器为用密封皮隔开各室的两室包。含碳酸氢盐的溶液和含葡萄糖的溶液的 pH 值应该匹配,以确保混合后(1:1 体积比混合)的 pH 值在生理范围内。无菌葡萄糖和碳酸氢盐浓缩物的组成及 pH 值调节分别列于表 8 和 9。

表 8 无菌葡萄糖浓缩物

组成	
葡萄糖·H <sub>2</sub> O g/l	85.00
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O g/l	0.368
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O g/l	0.102
pH 在环境条件下	2.0*

- 25 \*

: 用 HCl 调节溶液的 pH 值

表 9 无菌碳酸氢盐浓缩物

组成	
氯化钠 g/l	10.76
L-乳酸钠 g/l	3.36
碳酸氢钠 g/l	4.20
(在环境条件下)pH 调至	8.6

5 无菌容器储存于 25℃和 40-60%相对湿度的受控条件下。阶段性地评估碳酸氢盐和葡萄糖浓缩物。同时也对葡萄糖和碳酸氢盐溶液等体积(1:1) 手工混合所得的混合溶液作出评估。

10 容器储存 6 个月后得到下列观测结果。表 10 分别列出了在规定储存时间的 pH 水平。图 3 表示 25℃下储存 6 个月的过程中不同溶液的 pH 水平。

表 10

时间间隔(月)	碳酸氢盐	混合溶液	葡萄糖
0	8.6	7.1	2.0
1	8.7	7.1	2.0
3	8.9	7.3	2.0
6	9.1	7.3	2.0

15 正如所料, 实施例 1 中碳酸氢盐浓缩物的 pH 水平随着时间和储存而变化。

将匹配的葡萄糖浓缩物与实施例 1 的碳酸氢盐浓缩物混合, 所得混合液的 pH 值在整个研究过程中均保持在生理范围。

20 实施例 2. 通过加氢氧化钠, 将碳酸氢盐浓缩物的 pH 值调节到

约为 9.5。与酸化的葡萄糖溶液混合后，所得混合液的 pH 值在整个 6 个月的研究过程中均保持在生理范围。

- 5 容器是用密封皮分隔开各室的两室包。含碳酸氢盐的溶液和含葡萄糖的溶液的 pH 值应该匹配，以确保混合（1:1 体积比）后 pH 值在生理范围内。测试的无菌葡萄糖和碳酸氢盐浓缩物的组成及 pH 值调节分别列于表 11 和 12。

表 11 无菌葡萄糖浓缩物

组成	
葡萄糖·H <sub>2</sub> O g/l	85.00 g/l
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O g/l	0.368 g/l
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O g/l	0.102 g/l
pH 在环境条件下	1.7*

- 10 \*: 用 HCl 调节溶液的 pH 值

表 12 无菌碳酸氢盐浓缩物

组成	
氯化钠 g/l	10.76
L-乳酸钠 g/l	3.36
碳酸氢钠 g/l	4.20
(在环境条件下)pH 调至	pH=9.5*

- 15 \*: 用 NaOH 调节溶液的 pH 值

测试的无菌容器储存于 25℃ 和 40℃-60% 相对湿度的受控条件下。阶段性地评估碳酸氢盐和葡萄糖浓缩物。同时也对葡萄糖和碳酸氢盐溶液等体积(1:1) 手工混合所得的混合溶液作出评估。表 13 分别列出了在规定储存时间实施例 2 中各溶液的 pH 水平。





混合溶液(1:1)		
Na+	140 mmol/l	140 mmol/l
K+	0	2 mmol/l
Ca++	1.5 mmol/l	1.5 mmol/l
Mg++	0.5 mmol/l	0.5 mmol/l
Cl-	119 mmol/l	106 mmol/l
HCO <sub>3</sub> -	25 mmol/l	40 mmol/l
葡萄糖(g/l)	1 g/l	0

总之，通过上面的结果可以推断，本发明碳酸氢盐基溶液可在可塑性材料中制备，避免了使用二氧化碳气障，条件是对浓缩物进行了适当的调节（pH 水平和组成的水平）。

5

很容易理解，那些针对于在此描述的优选实施方案所做的变化和修改，对于本领域技术人员来说是显而易见的。这些可能的变化和修改并不偏离本发明的精神和范畴，而且不能减少本发明所具有的优点。这样的变化和修改并未超出本发明所附权利要求的范畴。

10

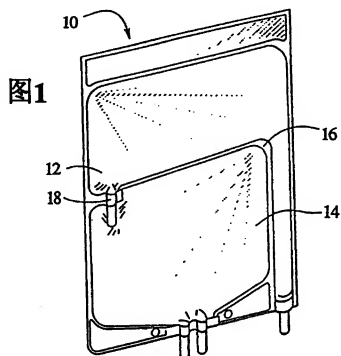


图2

